

乳腺癌分子分型在新辅助化疗疗效和预后中的预测作用

吴建南, 李顺荣, 顾 然, 萧俏珍, 苏逢锡*

(中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤医学部, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】探讨乳腺癌分子分型在表阿霉素联合多西紫杉醇方案(ET 方案)化疗敏感性及预后方面的预测作用。【方法】对接受 ET 新辅助化疗方案治疗的 244 例乳腺癌患者进行回顾性分析。依据免疫组化雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(HER2)表达水平将乳腺癌分为 Luminal、HER-2+和 Basal-like 3 个分子亚型,分析 3 个分子亚型患者的病理疗效及远期生存的差别。【结果】244 例患者中,167(68.4%)例为 Luminal 亚型,43(17.6%)例为 HER2+亚型,34(13.9%)例为 Basal-like 亚型。Basal-like 亚型与 HER2+亚型的病理完全缓解率(pCR)分别为 29.4%、25.6%,明显高于 Luminal 亚型的 12.0% ($P = 0.011$)。Basal-like 亚型与 HER2+亚型患者,特别是新辅助化疗后仍有癌残留的患者,其 5 年无病生存率(DFS)明显低于 Luminal 亚型($P < 0.05$)。Basal-like 亚型与 HER2+亚型患者,特别是新辅助化疗后仍有癌残留的患者,其 5 年总生存率(OS)亦明显低于 Luminal 亚型($P < 0.05$)。获得 pCR 的乳腺癌患者 5 年的 DFS 和 OS 均明显高于化疗后仍有癌残留的患者 (P 值分别为 $P < 0.001, P = 0.003$)。【结论】乳腺癌分子分型能作为乳腺癌的病理完全缓解独立预测因子。相比于 Luminal 亚型, Basal-like 亚型和 HER2+亚型的 pCR 率更高,但远期生存率却较差。

关键词:乳腺癌;分子分型;新辅助化疗;预后

中图分类号: R737.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2011)03-0383-06

Predictive Role of Breast Cancer Molecular Subtype in Response and Outcome of Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy

WU Jian-nan, LI Shun-rong, GU Ran, XIAO Qiao-zhen, SU Feng-xi*

(Department of Breast Surgery, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the predictive role of breast cancer molecular subtype in the response and outcome of breast cancer patients treated with neoadjuvant docetaxel plus epirubicin chemotherapy. 【Methods】 Two hundred and forty-four patients treated with neoadjuvant chemotherapy were included in this retrospective study. Molecular subtypes were constructed from immunohistochemical results of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and HER2 status, which were classified as Luminal, HER2 positive and Basal-like subtype. 【Results】 Among all 244 cases, 167 (68.4%) were Luminal subtype, 43 (17.6%) were HER2 positive subtype and 34 (13.9%) were Basal-like subtype. Compared with Luminal subtype, the pathological complete response rates of patients with basal-like and HER2 positive subtype were 29.4% and 25.6%, respectively, which were significantly higher than that of patients with Luminal subtype ($P = 0.011$). Patients with Basal-like and HER2 positive subtype especially for those with residual disease after chemotherapy had decreased 5-years disease-free survival (DFS) compared with those with Luminal subtype ($P < 0.05$). And similarly, patients with Basal-like and HER2 positive subtype especially for those with residual disease after chemotherapy had decreased 5-year overall survival (OS) compared with those with Luminal subtype ($P < 0.05$). The 5-year DFS and OS of patients who achieve pathological complete response (pCR) were significantly higher than that of patients with residual disease after chemotherapy ($P < 0.001, P = 0.003$, respectively). 【Conclusion】 Molecular subtype can predict the response of breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Compared with luminal subtype, patients of HER2 positive or basal-like subtype had increased pCR rates, but were associated with significantly worse survival.

Key words: breast cancer; molecular subtype; neoadjuvant chemotherapy; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2011, 32(3): 383-388; 420]

收稿日期: 2010-11-25

作者简介: 吴建南, 硕士, 住院医师, E-mail: king8702@163.com; * 通信作者: 苏逢锡, 主任医师, E-mail: fengxisu@vip.163.com

新辅助化疗在缩小肿瘤、降低肿瘤临床分期方面有重要的意义,目前已是治疗局部晚期乳腺癌的标准治疗方案^[1-2]。新辅助化疗的疗效可用于判断预后,达到病理完全缓解(pCR)的患者可获得更长的无病生存期和总生存期^[3-5]。目前组织病理学诊断仍是乳腺癌诊断的金标准和临床治疗基础,但组织学类型、分期相同的乳腺癌采用相同的治疗方案,患者对治疗的反应和预后并不一致。事实上,乳腺癌是一类分子水平上具有高度异质性的恶性肿瘤,组织学形态、临床分期相同的肿瘤,其分子遗传学改变并不尽一致,从而导致肿瘤治疗反应和预后的差别^[6]。表达谱基因芯片技术在分子遗传学水平上对乳腺癌进行分子分型研究。Perou 等^[7]将乳腺癌分为临床预后各不相同的不同亚型,包括 Luminal A、Luminal B、Basal-like、HER-2 过表达行以及正常乳腺型。Carey 等^[8]通过免疫组化的方法将乳腺癌患者分为 Luminal 亚型、Basal-like 亚型、HER-2+ 亚型,发现 Basal-like 和 HER2+ 亚型乳腺癌患者对化疗敏感,但预后却相对较差,并得到相应的验证^[9]。然而上述的结论均是对西方人群的研究中得出的。Yin 等^[10]报道中国乳腺癌患者人群与西方患者人群的乳腺癌的特征并不尽相同。因此,研究中国乳腺癌患者人群中是否存在上述现象显得很必要。本研究通过免疫组化将乳腺癌患者分为 3 种分子亚型,研究 3 种亚型患者对新辅助化疗疗效和预后的差别,并研究该乳腺癌分子分型在表阿霉素联合多西紫杉醇方案(ET 方案)化疗敏感性和预后方面的预测作用。

1 材料和方法

1.1 研究对象、治疗方案

收集中山大学孙逸仙纪念医院 2000 年 1 月至 2008 年 12 月收治的女性乳腺癌患者,所有的患者均符合以下标准:①所有患者均为临床 II~III 期女性乳腺癌患者;②无其他恶性肿瘤病史;③患者的临床一般情况包括肿瘤的临床大小、淋巴结状态、肿瘤细胞核分级、受体状态包括 ER、PR、HER2 均完整;④至少接受 3 个疗程以上的新辅助化疗;⑤HER2+ 的乳腺癌患者术前未接受曲妥珠单抗的治疗;⑥所有患者术前经空芯针活检病理确诊,一般情况良好,Karnofsky 评分为 80 分以上、均有临床可测量的病灶。化疗前通过肝脏彩超、胸

片和骨扫描排除远处转移。

新辅助化疗的方案为表阿霉素联合多西紫杉醇类(ET 方案):多西紫杉醇 75 mg/m²,持续 3 h 静脉滴入 d1,表阿霉素 90 mg/m²,静脉滴入 d1,在化疗前 1 d 给予口服泼尼松龙 40 mg/12 h,连用 3 d,化疗前 30 min 给予地塞米松 10 mg 静注,每 21 d 1 个疗程。完成化疗周期后 16~20 d 手术治疗,术前 1~2 d 评估疗效。新辅助化疗有效者术后继续原方案化疗 2 个周期,未达到临床完全缓解(cCR)及部分缓解(cPR)的患者改用长春瑞滨 30 mg/m²,d1、d8,卡铂 450 mg/m²,d1,21 d 一个周期。雌激素受体阳性者口服他莫昔芬或芳香化酶抑制剂。其余治疗方案均按照 NCCN 指南进行。

1.2 免疫组化分析及分子亚型

经过空心针穿刺活检的组织标本均通过免疫组化方法确定 ER、PR 及 HER2 状态。ER 及 PR 阳性均定义为 $\geq 10\%$ 的肿瘤细胞核内表达性激素受体标记。HER2 免疫组化及 FISH 判读标准同《乳腺癌 HER2 检测指南》^[11]。当 3+时认定为阳性,0-1+为阴性,2+时 FISH 检测存在基因拷贝数扩增,亦认定为阳性。通过肿瘤细胞 ER、PR、HER2 的表达情况将乳腺癌分为 3 型即 Luminal 型(ER+和/或 PR+,HER2+),HER-2+型(ER-、PR-,HER2+)和 Basal-like 型(ER-、PR-、HER-2-)。

1.3 观察指标

3 个乳腺癌分子亚型患者的发病年龄、核分级、肿瘤大小、淋巴结状态、临床分期、化疗后是否病理完全缓解及复发转移乳腺癌患者的首次复发时间、部位、患者的无病生存时间及总生存时间。病理完全缓解(pCR)定义为化疗后原发肿瘤区域及区域淋巴结均无浸润性癌残留,其中残留原位癌也认定为病理完全缓解^[12-13]。

1.4 随访

从术后第 1 天开始计算,所有患者均随访至 2010 年 8 月截止。所有患者的随访信息均通过门诊随访或电话随访进行。复发指临床及组织学显示同侧乳腺或者区域淋巴结复发,远处转移指临床及影像学检查显示远处转移灶。无病生存时间指从术后第 1 天开始至第 1 次复发或转移时间或末次随访时间,总生存时间指从术后第 1 天开始至死亡或末次随访的时间。

1.5 统计分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。预

测 pCR 相关因素采用了 logistic 回归分析方法。组间无病生存率和总生存率比较采用 Kaplan-Meier 生存分析和 long-rank 检验。 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床特征

总共收集了 244 例乳腺癌患者的资料, 患者

年龄分布范围为 27 ~ 74 岁, 中位年龄 47 岁。167 (68.4%) 患者为 Luminal 亚型, 43 (17.6%) 例为 HER2+亚型, 34 (13.9%) 例为 Basal-like 亚型。三组患者中在年龄、肿瘤大小、淋巴结状态、临床分期、手术方式、术前化疗周期数方面无统计学差异 ($P > 0.05$)。但 HER2+亚型及 Basal-like 亚型核分级明显高于 Luminal 亚型 ($P < 0.001$), 这提示 Basal-like 及 HER2+亚型乳腺癌相比 Luminal 亚型, 其分化更差, 详见表 1。

表 1 各分子亚型乳腺癌患者临床特征及化疗反应

Table 1 Clinical characteristics and chemotherapy response of different molecular subtypes of breast cancer patients $n(\%)$

Characteristics	ALL 244(100)	Luminal 167(68.4)	HER-2+ 43(17.6)	Basal-like 34(13.9)	<i>P</i> value
Age/years					0.644
≤ 50 years	163(66.8)	109(44.7)	29(11.9)	25(10.2)	
> 50 years	81(33.2)	58(23.8)	14(5.7)	9(3.7)	
Tumor stage					0.121
T1	14(5.7)	8(3.3)	2(0.82)	4(1.6)	
T2	129(52.9)	91(37.2)	23(9.4)	15(6.1)	
T3	55(22.5)	36(14.8)	14(5.7)	5(2.0)	
T4	46(18.9)	32(13.1)	4(1.6)	10(4.1)	
Lymph node status					0.305
N0	80(32.8)	54(22.1)	14(5.7)	12(4.9)	
N1	130(53.3)	92(37.7)	25(10.2)	13(5.3)	
N2	18(7.4)	12(4.9)	2(0.82)	4(1.6)	
N3	16(6.6)	9(3.7)	2(0.82)	5(2.0)	
Clinical stage					0.606
Stage II	148(60.7)	103(42.2)	27(11.1)	18(7.4)	
Stage III	96(39.3)	64(26.2)	16(6.6)	16(6.6)	
Nuclear grade					<0.001
Grade I	13(5.3)	12(4.9)	1(0.41)	0(0)	
Grade II	98(40.2)	79(32.4)	15(6.1)	4(1.6)	
Grade III	133(54.5)	76(31.1)	27(11.1)	30(12.2)	
Cycles of chemotherapy					0.982
2	27(11.1)	19(11.4)	5(11.6)	3(8.8)	
3	51(20.9)	36(21.6)	8(18.6)	7(20.6)	
4	166(68.0)	112(67.0)	30(69.8)	24(70.6)	
Surgical therapy					0.592
Breast-conserving therapy	72(29.5)	46(18.9)	14(5.7)	12(4.9)	
Mastectomy	172(70.5)	121(49.6)	29(11.9)	22(9.0)	
Pathological response					0.011
pCR	41(16.8)	20(8.2)	11(4.5)	10(4.1)	
non-pCR	203(83.2)	147(60.2)	32(13.1)	24(9.8)	
Clinical response					0.019
cCR	58(23.8)	30(18.0)	15(34.9)	13(38.2)	
cPR	161(66.0)	120(71.9)	25(58.1)	16(47.1)	
cSD	25(10.2)	17(10.1)	3(7.0)	5(14.7)	

pCR: pathological complete response

2.2 三个乳腺癌分子亚型对 ET 新辅助化疗方案疗效的比较

所有患者均可评价疗效。总共有 41 例患者获得病理完全缓解,203 例患者化疗后仍有癌残留。Basal-like 亚型及 HER2+亚型的病理完全缓解率分别为 29.4%,25.6%,明显高于 Luminal 亚型的 12.0% ($P = 0.011$)。所有患者中临床总有效率 (CR+PR) 为 88.9%,其余的患者均为病情稳定 (cSD),无 1 例患者化疗过程中疾病进展 (cPD)。采用通过多因素分析发现,患者的临床肿瘤大小及分子亚型是新辅助化疗获得 pCR 的独立预测因子。相对于 Luminal 亚型,Basal-like 亚型 (OR = 3.171,95% CI = 1.215 ~ 8.275, $P=0.018$)及 HER2+亚型(OR = 2.426,95%OR = 1.032 ~ 5.701, $P = 0.042$)具有更高的 pCR 率。临床肿瘤大小越小的患者,pCR 率越高(OR = 0.605,95% CI = 0.381 ~ 0.960, $P = 0.033$)。

2.3 三个乳腺癌亚型患者的预后的比较

经过 47 个月的中位随访后,67 例患者出现局部复发或远处转移,49 例患者在复发或远处转移后死亡,18 例患者复发或远处转移后仍存活。通过 Kaplan-Merier 生存分析发现:Luminal 亚类 5 年的无病生存率(DFS)为 71.5%,而 Basal-like 亚型及 HER2+亚型 5 年 DFS 分别为 48.1%及 62.0%,差异有统计学意义($P = 0.018$,图 1)。Luminal 亚类 5 年的总生存率(OS)为 81.5%,而 Basal-like 亚型及 HER2+亚型 5 年 DFS 分别为 58%及 68.9%,差异亦有统计学意义($P = 0.030$,图 2)。获得 pCR 的患者 5 年的 DFS 和 OS 均为 100%,明显优于化疗后仍有癌残留的患者,其 5 年 DFS 和 OS 分别为 58.7%,71.3 % (P 值分别为 $P < 0.001$, $P = 0.003$,图 3、4)。在化疗后仍有肿瘤残留的患者中,Luminal 亚类 5 年的 DFS 为 68.7%,而 Basal-like 亚型及 HER2+亚型 5 年 DFS 分别为 29.5%及 48.7%,差异有统计学意义 ($P < 0.001$,图 5); Luminal 亚类 5 年的 OS 为 80.0%,而 Basal-like 亚型及 HER2+亚型 5 年 DFS 分别为 42.6%及 60.0%,差异亦有统计学意义($P = 0.01$,图 6)。

3 讨论

目前乳腺癌常通过临床及病理因素分为不同的类型。表达谱基因芯片技术能将乳腺癌分为 5

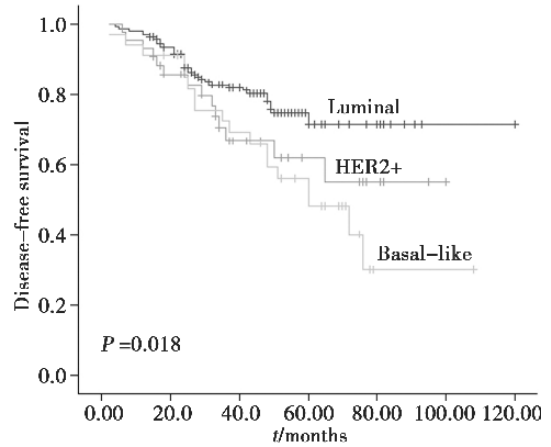


图 1 总体乳腺癌患者中不同分子亚型的无病生存率 Kaplan-Meier 分析

Fig.1 Kaplan-Meier analyses of DFS of different breast cancer subtypes in whole patients

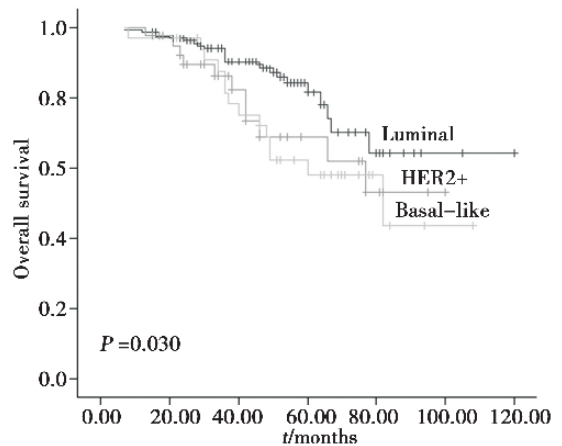


图 2 总体乳腺癌患者中不同分子亚型的总体生存率 Kaplan-Meier 分析

Fig.2 Kaplan-Meier analyses of OS of different breast cancer subtypes in whole patients

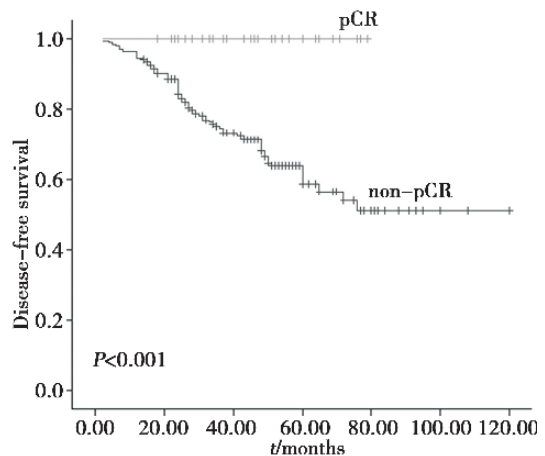


图 3 获得病理完全缓解与非病理完全缓解患者间无病生存率的 Kaplan-Meier 分析

Fig.3 Kaplan-Meier analyses of DFS in breast cancer patients that achieved pCR and those that did not achieved

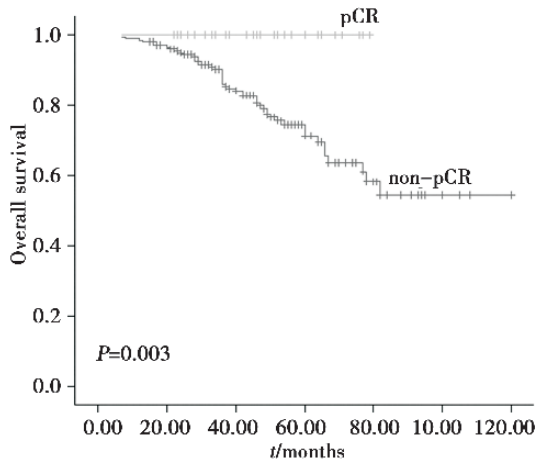


图4 获得病理完全缓解与非病理病理完全缓解患者间总生存率的Kaplan-Meier分析

Fig.4 Kaplan-Meier analyses of OS in breast cancer patients that achieved pCR and those that did not achieved

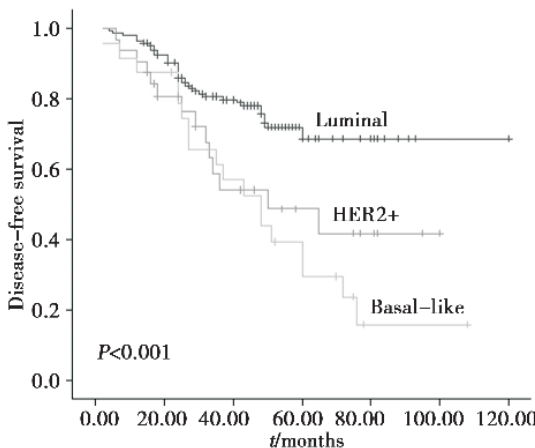


图5 化疗后仍有癌残留的乳腺癌患者中不同分子亚型的无病生存率Kaplan-Meier分析

Fig.5 Kaplan-Meier analyses of DFS of different breast cancer subtypes in patients that had residual disease after neoadjuvant chemotherapy

种分子亚型^[7]。乳腺癌的分子分型使我们对乳腺癌的分子生物学特征有了更进一步的认识。在乳腺癌的分子亚型中,Luminal亚型(包括Luminal A型和Luminal B型)占性激素受体(HR)阳性乳腺癌的绝大多数,而Basal-like和HER2+亚型占性激素受体(HR)阴性乳腺癌的绝大多数^[8]。但由于HR+/HER2+乳腺癌值仅占Luminal B型乳腺癌的小部分,因此通过ER、PR及HER2受体状态对乳腺癌进行分子分类,将不可避免地将一部分Luminal B型乳腺癌归入Luminal A型乳腺癌中^[8],

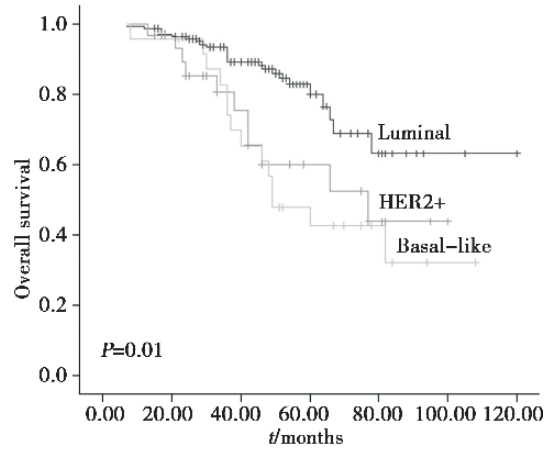


图6 化疗后仍有癌残留的乳腺癌患者中不同分子亚型的总生存率Kaplan-Meier分析

Fig.6 Kaplan-Meier analyses of OS of different breast cancer subtypes in patients that had residual disease after neoadjuvant chemotherapy

因此本研究中将Luminal A型和Luminal B型合并为Luminal亚型进行研究。在本研究中,三组患者在年龄、肿瘤大小、淋巴结状态方面无显著差异,而既往有报道认为Basal-like亚型患者年龄相对较小^[14],出现与既往报道不一致的原因可能有以下两方面:①由于本研究中收集的患者均为新辅助化疗的患者人群,可能出现选择偏移;②可能为中国人群与西方人群发病年龄谱的差异所致。

目前有关分子分型与乳腺癌新辅助化疗疗效及其与远期疗效关系的文献报道较少。Carey^[8]等人通过免疫组化方法将107例患者分为Luminal、Basal-like及HER2+三个亚型,并研究这三个分子亚型对蒽环类药物的反应性,作者发现Basal-like和HER2+亚型患者具有较高的病理完全缓解率,明显高于Luminal亚类,但Basal-like和HER2+亚型患者的DFS和OS均低于Luminal亚类。国内Chen等^[14]通过回顾性分析225例接受新辅助化疗的局部晚期乳腺癌患者,亦发现相对于Luminal亚型,Basal-like和HER2+亚型乳腺癌患者病理完全缓解率相对较高,但预后亦相对较差。本研究结果进一步验证了上述结论,但上述研究中的各个亚型患者组间及组内化疗方案并不完全一致,本研究中所有的患者均采用ET方案化疗,减少了化疗方案不同导致的结果偏移。我们推测导致Basal-like亚型和HER2+亚型化疗敏感但预后较差这一矛盾现象的原因很可能是:①Basal-like与HER2+

乳腺癌本身恶性程度较高,如高表达增殖相关基因、核分级更高、更容易侵犯脉管等^[15-17];②在缺乏赫赛汀治疗条件下,Basal-like 和 HER2+乳腺癌仅有化疗一种全身治疗方法,而 Luminal 亚型除了化疗还可以从内分泌治疗中获益;3、虽然获得 pCR 的 Basal-like 和 HER2+亚型患者预后极佳,但这些患者仅占总体的一小部分。

既往的临床研究表明获得 pCR 是接受新辅助化疗患者预后的有力预测因子,获得 pCR 的患者预后极佳^[3-5]。本研究结果亦显示获得 pCR 的乳腺癌患者预后明显优于化疗后仍有癌残留的患者,因此行新辅助化疗应尽可能使患者特别是预后较差类型的乳腺癌患者达到病理完全缓解,从而改善其预后。然而接受传统化疗药物乳腺癌患者的 pCR 一般不高于 30%^[15],本研究中接受 ET 方案的三类患者的平均 pCR 率也仅达到 16.8%,因此在新辅助化疗中加入分子靶向治疗显得尤为必要,分子靶向治疗为乳腺癌的治疗指明了全新的方向,临床实践已表明赫赛汀能显著提高 HER2+乳腺癌患者的生存时间^[18-19]。Basal-like 乳腺癌缺乏 ER、PR 及 HER2 表达,对内分泌治疗及赫赛汀治疗无效,目前治疗方法较单一,因此寻找新的治疗靶点成为个体化治疗及改善预后的关键。Basal-like 乳腺癌表达 EGRF 及 c-kit 等,这些均可能成为 Basal-like 亚型的潜在治疗靶点,临床上针对 EGFR-酪氨酸激酶的靶向治疗如吉非替尼已经展开研究。

乳腺癌的分子分型将对乳腺癌风险和治疗方法的选择上提供重要依据,因此在个体化疗治疗中,分子靶向治疗将在乳腺癌的治疗和改善患者预后中发挥重要作用。

参考文献:

- [1] Trudeau M, Sinclair SE, Clemons M. Neoadjuvant taxanes in the treatment of non-metastatic breast cancer: a systematic review [J]. *Cancer Treat Rev*, 2005, 31 (4): 283-302.
- [2] 沈镇宙,柳光宇,苏逢锡,等.多西紫杉醇加表柔比星治疗局部晚期乳腺癌的多中心 II 期临床研究 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2007, 27(2): 126-128.
- [3] Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 [J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2001, (30): 96-102.
- [4] Bear HD, Anderson S, Brow A, et al. National surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27: The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(22): 4165-4174.
- [5] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-18 and B-27 [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(5): 778-785.
- [6] 朱美琴,滕小玉,姜文奇,等.乳腺癌病人血清 HER-2/neu 检测及其临床意义 [J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2007, 28(6): 678-682.
- [7] Perou CM, Serlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors [J]. *Nature*, 2000, 406 (6797): 747-752.
- [8] Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13 (8): 2329-2334.
- [9] Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma [J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(2): 264-271.
- [10] Yin WJ, Lu JS, Di GH, et al. Clinicopathological features of the triple-negative tumors in Chinese breast cancer patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115 (2): 325-333.
- [11] 《乳腺癌 HER2 检测指南》编写组.乳腺癌 HER2 检测指南 [J]. *中华病理学杂志*, 2006, 35(10): 631-633.
- [12] Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: Finding from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06 [J]. *J Clin Oncol*, 1988, 6(7): 1076-1087.
- [13] Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(19): 2650-2655.
- [14] Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative breast phenotype: a population-based study (下转第 420 页 to page 420)